

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年5月17日 (17.05.2001)

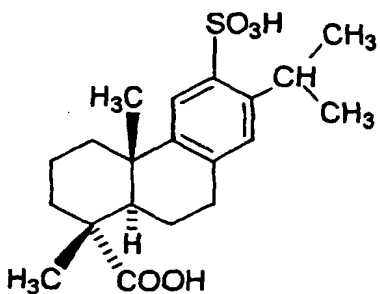
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/34143 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/192, A61P 1/04 千541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07855
- (22) 国際出願日: 2000年11月9日 (09.11.2000) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 河野 透 (KONO, Toru) [JP/JP]; 千078-8232 北海道旭川市豊岡2条1丁目6-22 Hokkaido (JP). 野村昌史 (NOMURA, Masafumi) [JP/JP]; 千064-0952 北海道札幌市中央区宮の森2条17丁目15番12号 Hokkaido (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/321058 1999年11月11日 (11.11.1999) JP
特願2000/225442 2000年7月26日 (26.07.2000) JP (74) 代理人: 青山 稔, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 千540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, [続葉有]

(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENTS FOR INFLAMMATORY DISEASES OF INTESTINE

(54) 発明の名称: 炎症性腸疾患の予防・治療剤

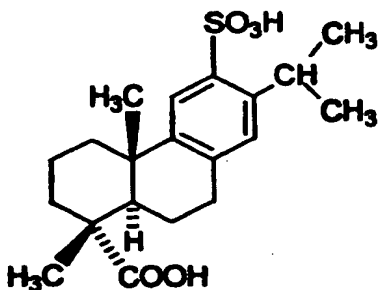


(I)

(57) Abstract: Novel preventive or therapeutic agents for inflammatory diseases of intestine, which contain as the active ingredient compounds of general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof and are suitable for peroral administration or intrainestinal infusion. Use of the compounds or the salts in preparing preventive or therapeutic agents for inflammatory diseases of intestine; and a method for the prevention or treatment of inflammatory diseases of intestine.

(57) 要約:

有効成分として、式 (I) :



(I)

で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する、経口投与または腸管内注入に適した新規な炎症性腸疾患の予防・治療剤、ならびに該有効成分の炎症性腸疾患の予防・治療剤の製造のための使用、および炎症性腸疾患の予防・治療方法を提供する。

WO 01/34143 A1



DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

炎症性腸疾患の予防・治療剤

5 技術分野

本発明は新規な炎症性腸疾患の予防・治療剤、さらに詳しくは、スルホデヒドロアビエチン酸またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分とする炎症性腸疾患の予防・治療剤、ならびに該有効成分の炎症性腸疾患の予防・治療剤の製造のための使用、および炎症性腸疾患の予防・治療方法に関する。

10 背景技術

炎症性腸疾患は、難治性の種々の病因によって生じる大腸・小腸の炎症性疾患をさし、主として大腸粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性非特異性炎症である潰瘍性大腸炎、原因不明で繊維化あるいは潰瘍を伴う非特異性の肉芽腫性炎症性疾患であるクローン病などを含む。また慢性の全身性炎症性疾患であるベーチェット病における腸管の病変も含まれる。

15

潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット病の病因はいずれも、いまだ明らかにはされていないが、最近では免疫学的機序が注目されている。これらの炎症性腸疾患の薬物治療には、免疫抑制薬、ステロイド剤、サラゾスルファピリジン等が用いられているが、十分な効果が得られない患者も認められ、また副作用の面でも改善の余地があり、より効果的かつ安全性の高い薬物の開発が望まれている。

20

一方スルホデヒドロアビエチン酸またはその塩が、酸及びペプシン分泌抑制作用等を有し、消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍）もしくは胃炎の予防・治療剤として有用であること（特開昭58-77814号公報、特開昭63-165361号公報、特開平2-167258号公報）は知られている。消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍）あるいは胃炎と、炎症性腸疾患とでは、単に病変の部位が異なるのみならず、そもそも成因が大きく異なると考えられる。胃潰瘍、十二指腸潰瘍といった消化性潰瘍の成因においては胃液の消化作用を度外視できない。薬物治療においても、消化性潰瘍や胃炎の薬物治療には、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬などの酸分泌抑制作用を有する薬剤が主に用いら

25

れている。これに対し、炎症性腸疾患の薬物治療は、消化性潰瘍や胃炎の薬物治療とは全く異なり、免疫抑制剤、ステロイド剤、サラゾスルファピリジン等による治療が中心である。

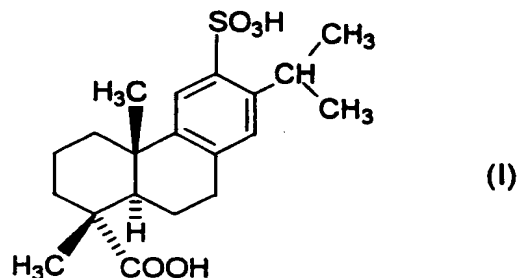
スルホデヒドロアビエチン酸またはその塩が、炎症性腸疾患の予防・治療に有用であることは、全く知られていない。

発明の開示

本発明は炎症性腸疾患の予防・治療に有用な新しい薬剤を提供することを目的とするものである。

本発明者は、新しい炎症性腸疾患の治療剤の研究を行っているうちに、特開昭58-77814号公報、特開昭63-165361号公報等に記載のスルホデヒドロアビエチン酸またはその薬理学的に許容しうる塩が、炎症性腸疾患の予防・治療に優れた効果を発揮することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、有効成分として、式 (I) :



で示されるスルホデヒドロアビエチン酸 (化学名: (+)-(1R,4aS,10aR)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-オクタヒドロ-1,4a-ジメチル-7-(1-メチルエチル)-6-スルホ-1-フェナンスレンカルボン酸) またはその薬理学的に許容しうる塩を含有することを特徴とする炎症性腸疾患の予防・治療剤を提供するものである。

本発明は、また、該スルホデヒドロアビエチン酸 (I) またはその薬理的に許容しうる塩の、炎症性腸疾患の予防・治療剤を製造するための使用に関する。

さらに、本発明は、該スルホデヒドロアビエチン酸 (I) またはその薬理的に許容しうる塩を、炎症性腸疾患患者に経口的または非経口的に投与することを特徴とする炎症性腸疾患の予防・治療方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の炎症性腸疾患の予防・治療剤の有効成分として用いる式（I）で示されるスルホデヒドロアビエチン酸またはその薬理学的に許容しうる塩は、公知であり、例えば、上記の特開昭58-77814号公報、特開昭63-16536
5 1号公報、特開平2-167258号公報中に記載されている方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

式（I）で示されるスルホデヒドロアビエチン酸の薬理学的に許容しうる塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム等のアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属、アルミニウム等の金属との塩が挙げられる。これら
10 のうち、好ましい塩としてはスルホデヒドロアビエチン酸のナトリウム塩、とりわけモノナトリウム塩およびジナトリウム塩が挙げられるが、最も好ましい塩としてはスルホデヒドロアビエチン酸・モノナトリウム塩が挙げられる。このスルホデヒドロアビエチン酸・モノナトリウム塩はジナトリウム塩に比べて吸湿性が少なく、かつ安定性に優れているという利点を有している（特開昭63-1
15 65361号公報）。また、スルホデヒドロアビエチン酸の薬理学的に許容しうる塩は水和物としても存在し、例えば、スルホデヒドロアビエチン酸・モノナトリウム塩の水和物としては5水和物（すなわち、スルホデヒドロアビエチン酸・モノナトリウム塩・5水和物）などが挙げられる。式（I）で示されるスルホデヒドロアビエチン酸のモノナトリウム塩・5水和物（化学名：（+）-（1R,
20 4aS,10aR）-1,2,3,4,4a,9,10,10a-オクタヒドロ-1,4a-ジメチル-7-（1-メチルエチル）-6-スルホ-1-フェナンスレンカルボン酸6-ナトリウム塩5水和物）は一般名エカベトナトリウムとして知られている。

本発明者の研究によれば、有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸（I）
25 またはその薬理学的に許容しうる塩は、消化管から吸収されにくく、経口投与しても下部消化管まで効率的に達し、疾患部位の粘膜に付着し、効果を発揮するために、効果において極めて優れている。さらに、有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸（I）またはその薬理的に許容しうる塩は、副作用も少なく、安全性の面でも極めて優れている。

本発明の炎症性腸疾患予防・治療剤は、クローン病における腸管の病変（瘻孔を含む）、ベーチェット病における腸管の病変、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍、回腸囊炎などに有効である。

また、本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸（I）またはその薬理学的に許容しうる塩は、消化管の病変部位を狭窄を起すことなく治癒することができるため、消化管の狭窄防止、とりわけ炎症性腸疾患に起因する腸管の狭窄の防止にも有効である。さらにまた、炎症性腸疾患の患者の外科的治療の際人工肛門を造設することがあるが、当該患者においては、炎症が人工肛門の周囲にまで及ぶ場合がある。本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸

（I）またはその薬理学的に許容しうる塩は、人工肛門周囲の炎症にも有効である。

本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸（I）またはその薬理学的に許容しうる塩は、経口投与でも、直腸内投与でも用いることができる。さらに、人工肛門を造設した患者においては人工肛門から腸内へ直接投与することもでき、人工肛門周囲の炎症に対しては、直接塗布することもできる。

本発明の炎症性腸疾患予防・治療剤は、このような投与経路に応じ、経口投与用製剤、腸注入剤、坐剤、または外用剤などの形態で使用される。経口投与用製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤の如き固型製剤であってもよく、また溶液、懸濁液の如き液状製剤であってもよい。また、経口投与に適した製剤は医薬用担体または佐薬を含むことができる。錠剤、カプセル剤の如き固型製剤用に用いられる担体または佐薬としては、例えば結合剤（例えば、アカシア、ゼラチン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン）、希釈剤（例えば、ラクトース、白糖、マンニトール、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウム、結晶セルロース）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、無水ケイ酸）、崩壊剤（例えば、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・カルシウム、アルギン酸）、湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム塩）などが挙げられる。また、溶液、懸濁液の如き液状製剤用に用いられる担体

または佐薬としては、例えば水性媒体（例えば、水）、懸濁剤（例えば、アカシア、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、ヒドロキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル）、界面活性剤（例えば、レシチン、ソルビタンモノオレエート、グリセリンモノステアレート）、非水性媒体（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、植物油）などが挙げられる。さらに液状製剤は防腐剤（例えば、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、*p*-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル）、香味剤および／または着色剤を含んでいてもよい。

腸注入剤としては、上述の水性媒体、懸濁剤等を用いた水溶液、懸濁液などの形態が挙げられる。また所望によりポリアクリル酸、ゼラチン等の増粘剤を配合したゾルまたはゲル製剤としてもよい。

坐剤としては、ウイテプゾール等市販の油脂性基剤、マクロゴール、グリセロゼラチン等の水溶性基剤に有効成分の式（I）の化合物またはその薬理学的に許容される塩を常法に従って配合したもの、さらにはカプセル型坐剤、錠剤型坐剤、軟膏型坐剤などいずれの形態も含まれる。

外用剤としては、外用散剤、軟膏剤、クリーム剤などの形態が挙げられる。

なお、本明細書において「予防・治療」とは、症状の改善、重症化の予防、緩解の維持、再燃の防止、消化管の狭窄の防止、さらには外科手術後の再発の防止、手術部位の狭窄の防止も含む。

本発明の製剤における有効成分である化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および治療すべき疾患によっても変動するが通常大人の1日あたりの好ましい投与量は、約10～300mg/kg、好ましくは約20～300mg/kg、とりわけ50～200mg/kgである。

本明細書において、炎症性腸疾患とは、クローン病、潰瘍性大腸炎といった狭義の炎症性腸疾患に限定されるものではなく、ベーチェット病における腸管の病変、出血性直腸潰瘍、回腸囊炎、腸結核、虚血性腸炎、薬剤性大腸炎、放射線腸炎、感染性腸炎などをも含む広義の炎症性腸疾患を意味する。

実施例

つぎに、実験例および製剤例を挙げて本発明の製剤およびその効果についてさらに具体的に説明する。

実験例 1

酢酸誘発腸管傷害の予防・治療効果

5 フィッシャー系ラットを用い、酢酸を腸内注入して誘発される腸管粘膜の傷害に対して、本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸モノナトリウム塩 5 水和物（以下、単にエカベトナトリウムという）を前もって投与しておき、その予防・治療効果を実験した。

10 すなわち、エカベトナトリウム含有顆粒（商品名：ガストローム顆粒、1.5 g あたりエカベトナトリウム 1.0 g を含有、以下単にエカベトナトリウム含有顆粒という）0.5 g を生理食塩水に懸濁してフィッシャー系ラットに直腸内注入し、1 時間後に 25 % 酢酸を直腸内注入した。酢酸投与から 2 時間後に腸管を摘出し、その腸管内壁表面の組織変化を肉眼的および顕微鏡で観察し、腸管粘膜の傷害について肉眼的、組織学的に評価した。なお、対照として、エカベトナトリウム含有顆粒の生理食塩水懸濁液の代わりに、生理食塩水を投与して同様に実験した。

15 その結果、生理食塩水のみを投与したラットでは、酢酸により誘発された腸管粘膜の傷害が広く認められるのに対し、本発明の有効成分であるエカベトナトリウムを投与したラットでは、腸管粘膜の傷害はほとんど認められず、本発明の活性化合物（I）が炎症性腸疾患の予防・治療剤として有効であることが認められる。また、生理食塩水投与群とエカベトナトリウム投与群の腸管粘膜の傷害の度合を、マクファーソンの分類評価法（Macpherson, B. R. ら：Digestion, 17, 135-150 頁（1978 年））をもとに、後記基準によりスコア化して比較した。そのデータを表 1 に示す。

表 1

	肉眼的傷害の度合	組織学的傷害の度合
生理食塩水投与群（対照）	11.6 ± 0.2	10 ± 0.3
エカベトナトリウム投与群	1.3 ± 0.2	2.3 ± 0.4

(注) 上記表 1 中のスコアの値は各々、下記 (1) および (2) のスコア基準に示す各項目のスコア (0～3) の合計で示す。

(1) 肉眼的傷害の度合のスコア基準

	(i) 粘膜の血管の可視性 :	(スコア)
5	良好	0
	中程度 (可視部分が半分以上)	1
	悪い (可視部分が半分に満たない)	2
	無し	3
	(ii) 発赤 :	
10	無し	0
	線状	1
	パッチ状	2
	広範	3
	(iii) 出血 :	
15	無し	0
	点状	1
	パッチ状	2
	多数	3
	(iv) びらん/潰瘍 :	
20	無し	0
	小 (1 mm×1 mm未満)	1
	中 (5 mm×5 mm未満)	2
	大 (5 mm×5 mm以上) または多数	3

(2) 組織学的傷害の度合のスコア基準

	(i) 傷害の範囲 :	(スコア)
25	無し	0
	巣状	1
	基部または末端に限定	2
	広範	3

(ii) 浮腫:

5	無し	0
	軽度	1
	中度	2
	重度	3

(iii) 出血:

10	無し	0
	巣状	1
	基部または末端に限定	2
	広範	3

(iv) びらん/潰瘍:

15	無し	0
	粘膜上層部	1
	粘膜下層部	2
	潰瘍化	3

実験例 2

TNBS 誘発腸炎における効果

20 フィッシャー系ラットを用い、TNBSの腸内注入により作成した慢性腸炎において、さらに酢酸を投与して誘発される腸管粘膜の傷害に対して本発明の有効成分であるエカベトナトリウムを前もって投与しておき、その予防・治療効果を調べた。

25 すなわち、体重1kgあたり50mgのTNBS（2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸）を50%エタノールに溶解して、フィッシャー系ラットの腸内に注入してTNBS腸炎ラットを作成した。TNBS投与から3週間後、エカベトナトリウム含有顆粒0.5gを生理食塩水に懸濁して直腸内投与し、30分後に25%酢酸を直腸内注入した。酢酸投与から2時間後に腸管を摘出し、その腸管粘膜の傷害について、マクファーソンの分類評価法をもとに前記実験例1の場合と同様にしてスコア化し、肉眼的、組織学的に評価した。なお、対照として、エカベトナトリウム含有顆粒の生理食塩水懸濁液の代わりに、生理食塩水を投与

して同様に実験した。

その結果を表 2 に示す。

表 2

	肉眼的傷害の度合	組織学的傷害の度合
生理食塩水投与群 (対照)	1 0 ± 0 . 4	1 1 . 3 ± 0 . 5
エカベトナトリウム投与群	3 . 9 ± 0 . 3 *	4 . 6 ± 0 . 4 *

* : $P < 0.05$ (対生理食塩水投与群)

- 5 表 2 に示されるとおり、生理食塩水のみを投与したラットで見られる腸管粘膜の傷害が、エカベトナトリウムを投与したラットでは効果的に抑えられており、本発明の活性化合物 (1) が炎症性腸疾患の予防・治療剤として有効であることが認められる。

実験例 3

10 ベーチェット病患者における臨床効果

1) 本発明の薬剤投与までの経緯

- 15 患者は 26 歳女性で、小腸に多発する潰瘍性病変を有する腸管型ベーチェット病と診断され、内科的治療 (ステロイド投与等) を施行。その後、大量下血、限局性腹膜炎で外科的に腸管切除を 2 回施行するも、残存腸管病変が増悪し、吻合部再発による腸閉塞、下血、腹膜炎様症状が出現した。病変腸管切除目的で開腹したが、病変範囲が大きく腸管切除ができないためエカベトナトリウム投与のための双孔式回腸人工肛門を造設した。

2) 本発明の薬剤投与の効果

- 20 上記患者に対し、エカベトナトリウムの投与 (エカベトナトリウム含有顆粒 1.5 g を 1 日 2 回経口投与、さらに 1.5 g を乳鉢で粉碎し、水に懸濁して、1 日 2 回人工肛門より腸内へ直接投与) を開始したところ、数日で疼痛、下血が消失した。さらに、投与開始より 2 週間後の内視鏡所見でも潰瘍性病変が著明に改善し、ほぼ治癒していることが認められた。投与開始より 7 が月経過後も再燃は認められていない。

実験例 4

クローン病患者における臨床効果

1) 本発明の薬剤投与に至るまでの経緯

患者は21歳女性で、病理診断により大腸・小腸型クローン病と診断された。
5 増悪緩解を繰り返しており、通常の治療薬にて治療していたが、肛門病変増悪、
腸管出血が制御できず手術により病変部切除を検討したが、病変範囲が大きく腸
管切除ができないためエカベトナトリウム投与のための双孔式回腸人工肛門を造
設した。

2) 本発明の薬剤投与の効果

10 上記患者に対し、エカベトナトリウムの投与（エカベトナトリウム含有顆粒1.
5 gを乳鉢で粉碎し、水に懸濁して1日1回人工肛門より腸内へ直接投与）を開
始したところ経過良好で、投与開始から1年経過後も症状の増悪が認められな
かった。

15 病変部の腸管組織を内視鏡で観察したところ、投与開始から1年経過後には、
投与前に見られた腸管粘膜の傷害は消失していた。

実験例 5

潰瘍性大腸炎における臨床結果

1) 本発明の薬剤投与に至るまでの経過

20 患者は49歳女性で、左側結腸型の潰瘍性大腸炎と診断された。メサラジン投
与、ステロイドによる治療および白血球除去療法を施行したが、直腸病変が残存
し、それ以上症状は改善しなかった。マッツグレード (Matt's Grade: Quarterly
Journal of Medicine, New Series, No. 120, October 1961) 3の炎症所見であ
り、内視鏡検査を施行しただけでも出血する状況であった。

2) 本発明の薬剤投与の効果

25 エカベトナトリウムの投与（エカベトナトリウム含有顆粒1.5 gを乳鉢で粉
砕し、生理食塩水20mlに懸濁したものを1日2回肛門より直腸投与）を開始
したところ、炎症所見はマッツグレード2に緩解、炎症所見の範囲も縮小した。
すなわち、病変部の腸管組織を内視鏡で観察したところ、エカベトナトリウム投
与開始から11日目で炎症が著しく改善され、エカベトナトリウムの顕著な効果

が認められた。さらに、投与開始から5ヶ月経過後も、再燃は認められなかった。

実験例6

潰瘍性大腸炎における臨床効果

1) 本発明の薬剤投与に至るまでの経緯

- 5 患者は27歳男性で、左側結腸型の潰瘍性大腸炎と診断された。メサラジン投与、プレドニン投与およびステロイドによる治療を施行し、直腸に散剤性の潰瘍を残すまでにコントロールしたが、それ以上の効果は認められなかった。

2) 本発明の薬剤投与の効果

- 10 エカベトナトリウムの投与（エカベトナトリウム含有顆粒1.5gを乳鉢で粉碎し、生理食塩水20mlに懸濁したものを、1日2回肛門より直腸投与）を開始したところ、潰瘍が赤色瘢痕にまで改善した。すなわち、病変部の腸管組織を内視鏡で観察したところ、エカベトナトリウム投与開始から18日目では潰瘍が赤色瘢痕になった。難治性潰瘍が赤色瘢痕にまで治癒することはめったになく、エカベトナトリウムの顕著な効果が認められる。

15 実験例7

潰瘍性大腸炎における臨床効果

1) 本発明の薬剤投与に至るまでの経緯

- 20 患者は58歳女性で、左側結腸型の潰瘍性大腸炎と診断された。サラゾスルファピリジン投与、プレドニン投与および白血球除去療法を施行したが、直腸の炎症所見はコントロールできず、出血、下血が続いていた。

2) 本発明の薬剤投与の効果

- 25 エカベトナトリウムの投与（エカベトナトリウム含有顆粒1.5gを乳鉢で粉碎し、生理食塩水20mlに懸濁したものを、1日2回肛門より直腸投与）を開始したところ、炎症所見が顕著に改善し、わずかに発赤を残すのみとなった。すなわち、病変部の腸管組織を内視鏡で観察したところ、エカベトナトリウム投与開始から12日目で炎症が殆どとれ、エカベトナトリウムの投与により顕著な症状の改善が認められた。

実験例5～実験例7の潰瘍性大腸炎の症例における、エカベトナトリウム投与開始前後の病変部位の所見を表3に示す。

表 3

	エカベトナトリウム投与開始前	エカベトナトリウム投与開始後
実験例 5 (49歳女性)	マッツグレード3の炎症所見	マッツグレード2の炎症所見 炎症所見の範囲が縮小
実験例 6 (27歳男性)	難治性潰瘍	赤色瘻痕にまで改善
実験例 7 (58歳女性)	軽度～中程度の炎症	わずかに発赤を残すまでに改善

実験例 8

急性出血性直腸潰瘍における臨床効果

1) 本発明の薬剤投与に至るまでの経緯

- 5 患者は74歳男性。C型肝硬変、肝細胞癌、食道静脈瘤の加療目的に入院となった。食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法施行後に、下部直腸に全周性の急性出血性直腸潰瘍を生じた。52日間完全静脈栄養で加療するも所見の改善を認めなかった。

2) 本発明の薬剤投与の効果

- 10 上記患者に対し、エカベトナトリウムの投与（エカベトナトリウム含有顆粒1.5gを水に懸濁して1日2回注腸）を約1ヶ月半続けたところ、潰瘍は瘻痕狭窄することなく治癒した。

実験例 9

急性出血性直腸潰瘍における臨床効果

1) 本発明の薬剤投与に至るまでの経緯

- 15 患者は72歳女性。右大腿骨骨折の加療目的に入院となった。経過中、下部直腸に全周性の急性出血性直腸潰瘍を生じた。完全静脈栄養で加療するも所見の改善を認めなかった。

2) 本発明の薬剤投与の効果

- 20 上記患者に対し、エカベトナトリウムの投与（エカベトナトリウム含有顆粒1.5gを水に懸濁して1日2回注腸）を約2ヶ月半続けたところ、潰瘍は瘻痕狭窄することなく治癒した。

実験例 10

急性出血性直腸潰瘍における臨床効果

1) 本発明の薬剤投与に至るまでの経緯

患者は79歳女性。膀胱癌の加療目的に入院となった。経過中、下部直腸に全周性の急性出血性直腸潰瘍を生じた。

2) 本発明の薬剤投与の効果

上記患者に対し、エカベトナトリウムの投与（エカベトナトリウム含有顆粒1.5gを水に懸濁して1日2回注腸）を約1ヶ月続けたところ、潰瘍は癒痕狭窄することなく治癒した。

実験例 11

回腸囊炎における臨床効果

1) 本発明の薬剤投与に至るまでの経緯

患者は42歳男性。潰瘍性大腸炎手術によって肛門吻合された回腸囊に、術後経過中、急性出血性潰瘍を伴う回腸囊炎を生じた。

2) 本発明の薬剤投与の効果

上記患者に対し、エカベトナトリウムの投与（エカベトナトリウム含有顆粒1.5gを水に懸濁して1日2回注腸）を約4ヶ月続けたところ、回腸囊炎、潰瘍は癒痕狭窄することなく治癒した。

製剤例 1

エカベトナトリウム700g、D-マンニトール252.7g、塩化ナトリウム20g、アスパルテーム5gおよびステアリン酸マグネシウム20gを湿式造粒機で造粒し、これに1-メントール0.3gおよび含水二酸化ケイ素2gを加えて混合し顆粒剤とした。

製剤例 2

エカベトナトリウム700g、D-マンニトール255g、塩化ナトリウム20g、アスパルテーム5gおよびステアリン酸マグネシウム20gに水を加え、湿式造粒機で造粒し、顆粒剤とした。

製剤例 3

エカベトナトリウム700g、D-マンニトール175g、塩化ナトリウム1

0.5 g およびステアリン酸マグネシウム 2.0 g を混合し、散剤とした。

製剤例 4

エカベトナトリウム 700 g、D-マンニトール 265.8 g、塩化ナトリウム 7 g、アスパルテーム 5 g およびステアリン酸マグネシウム 2.0 g を湿式造粒機で造粒し、これに 1-メントール 0.3 g および含水二酸化ケイ素 2 g を加えて混合後、打錠機で打錠し、錠剤とした。

製剤例 5

エカベトナトリウム 700 g、D-マンニトール 242.7 g、塩化カリウム 30 g、アスパルテーム 5 g およびステアリン酸マグネシウム 2.0 g を湿式造粒機で造粒し、これに 1-メントール 0.3 g および含水二酸化ケイ素 2 g を加えて混合し顆粒剤とした。

製剤例 6

製剤例 1 の製剤をさらに乳鉢で粉砕したもの 3.0 g を、水 100 ml に懸濁して腸注入剤とした。

製剤例 7

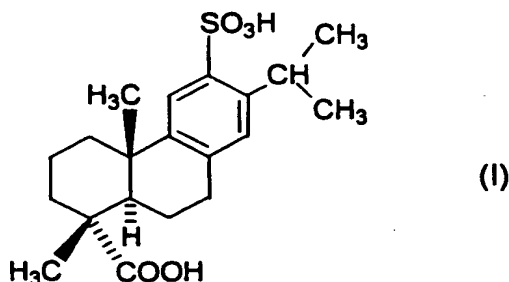
製剤例 2 の製剤をさらに乳鉢で粉砕したもの 1.5 g を、生理食塩水 20 ml に懸濁して腸注入剤とした。

産業上の利用の可能性

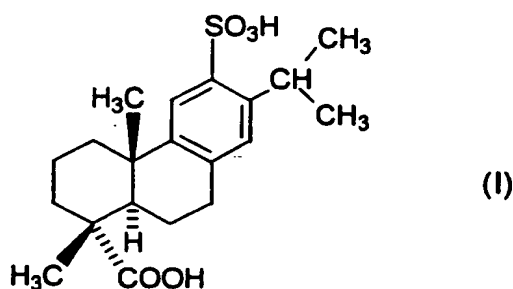
本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸またはその薬理的に許容しうる塩は、消化性潰瘍あるいは胃炎とは病因が異なる、炎症性腸疾患の予防・治療に有用である。しかも、本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸またはその薬理的に許容しうる塩は、消化管で吸収されにくいため、経口投与によっても副作用の発現が少なく、所望の腸管部位の粘膜に付着して炎症を抑え腸管の病変を予防・治療することができるため、極めて効率よく、炎症性腸疾患の予防・治療効果が達成される。本発明の薬剤は、さらに、従来の炎症性腸疾患治療剤では治癒できなかった難治性の炎症性腸疾患にも有効であり、炎症性腸疾患の予防・治療剤として極めて有用である。

請求の範囲

1. 式 (I) :



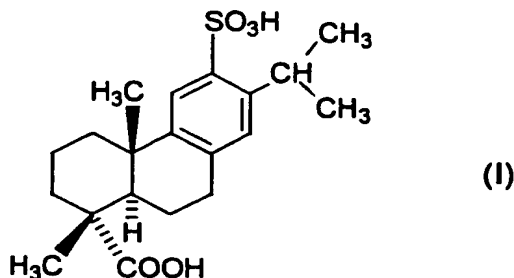
- 5 で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分としてなることを特徴とする炎症性腸疾患の予防・治療剤。
2. 式 (I) で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩がスルホデヒドロアピエチン酸・モノナトリウム塩である請求項 1 記載の予防・治療剤。
3. 剤形が経口投与用製剤または腸内注入用製剤である請求項 1 または 2 記載
- 10 の予防・治療剤。
4. 炎症性腸疾患が、クローン病もしくはベーチェット病における腸管の病変、潰瘍性大腸炎、出血性直腸潰瘍または回腸囊炎から選ばれる疾患である請求項 1 記載の予防・治療剤。
5. 炎症性腸疾患が、クローン病もしくはベーチェット病における腸管の病変、
- 15 または潰瘍性大腸炎から選ばれる疾患である請求項 1 記載の予防・治療剤。
6. 炎症性腸疾患が、クローン病における腸管の病変である請求項 1 記載の予防・治療剤。
7. クローン病における腸管の病変が、瘻孔である請求項 6 記載の予防・治療剤。
- 20 炎症性腸疾患が、ベーチェット病における腸管の病変である請求項 1 記載の予防・治療剤。
9. 炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎である請求項 1 記載の予防・治療剤。
10. 炎症性腸疾患が、出血性直腸潰瘍である請求項 1 記載の予防・治療剤。
11. 炎症性腸疾患が、回腸囊炎である請求項 1 記載の予防・治療剤。
- 25 12. 式 (I) :



で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩の炎症性腸疾患の予防・治療剤の調製のための使用。

13. 式 (I) で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩がスルホデヒドロ
アビエチン酸・モノナトリウム塩である請求項 12 記載の使用。

14. 式 (I) :



で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩の有効量を炎症性腸疾患患者に投与することを特徴とする炎症性腸疾患の予防・治療方法。

15. 式 (I) で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩がスルホデヒドロ
アビエチン酸・モノナトリウム塩である請求項 14 記載の予防・治療方法。

16. 式 (I) で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分としてなることを特徴とする消化管の狭窄防止剤。

17. 消化管の狭窄が、炎症性腸疾患に起因する腸管の狭窄である請求項 16
記載の防止剤。

18. 式 (I) で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分としてなることを特徴とする人工肛門周囲の炎症の予防・治療剤。

19. 式 (I) で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩の消化管の狭窄防止剤の調剤のための使用。

20. 式 (I) で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩がスルホデヒドロ
アビエチン酸・モノナトリウム塩である請求項 19 記載の使用。

21. 式(I)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩の人工肛門周囲の炎症の予防・治療剤の調剤のための使用。

22. 式(I)で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩がスルホデヒドロアビエチン酸・モノナトリウム塩である請求項21記載の使用。

5 23. 式(I)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩の有効量を患者に投与することを特徴とする消化管の狭窄防止方法。

24. 式(I)で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩がスルホデヒドロアビエチン酸・モノナトリウム塩である請求項23記載の方法。

10 25. 式(I)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩の有効量を患者に投与することを特徴とする人工肛門周囲の炎症の予防・治療方法。

26. 式(I)で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩がスルホデヒドロアビエチン酸・モノナトリウム塩である請求項26記載の予防・治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07855

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/192, A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K31/192, A61P1/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 78152, A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 04 May, 1983 (04.05.83) JP, 58-77814, A & JP, 6-3165361, A & JP, 2-167258, A & US, 4529602, A	1-22
A	YARIMIZU Takashi et al., 'Protective effects of an antiulcer agent, ecabet sodium on colorectal carcinogenesis in rodents.' Oncol. Rep., 1998, Vol.5, No.5, pages 1103 to 1107 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.129:254575	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 February, 2001 (05.02.01)

Date of mailing of the international search report
13 February, 2001 (13.02.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07855

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 23-26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 23 to 26 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K31/192, A61P1/04		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K31/192, A61P1/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 78152, A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) 4. 5月. 1983 (04. 05. 83) JP, 58-77814, A & JP, 6-3165361, A & JP, 2-167258, A & US, 4529602, A	1-22
A	YARIMIZU Takashi et al. 'Protective effects of an antiulcer agent, ecabet sodium on colorectal carcinogenesis in rodents.' Oncol. Rep., 1998, Vol. 5, No. 5, pages 1103 to 1107 & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 129:254575	1-22
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日	05. 02. 01	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信	4 C 9 4 5 5
電話番号 03-3581-1101 内線 3451		

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 23-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲23乃至26は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)